



<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>A61L 15/32</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO98/57676</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1998年12月23日(23.12.98)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP98/02622  <b>(22) 国際出願日</b> 1998年6月15日(15.06.98)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平9/177705      1997年6月18日(18.06.97)      JP  <b>(71) 出願人</b> (米国を除くすべての指定国について) 農林水産省 蚕糸・昆虫農業技術研究所長が代表する日本国 (JAPAN as represented by DIRECTOR GENERAL OF NATIONAL INSTITUTE OF SERICULTURAL AND ENTOMOLOGICAL SCIENCE MINISTRY OF AGRICULTURE, FORESTRY AND FISHERIES)[JP/JP] 〒305-8634 茨城県つくば市大わし1-2 Ibaraki, (JP) <b>(71) 出願人 ; および</b> <b>(72) 発明者</b> 坪内絰三(TSUBOUCHI, Kozo)[JP/JP] 〒302-0102 茨城県北相馬郡守谷町松前台6丁目15-8 Ibaraki, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 白崎真二(SHIRASAKI, Shinji) 〒164-0003 東京都中野区東中野1丁目46番11号 彦田ビル5階 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> BR, CN, KR, US, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54)Title: WOUND COVERING MATERIAL CONTAINING SILK FIBROIN AND SILK SERICIN AS THE MAIN COMPONENTS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</b>  <b>(54)発明の名称</b> 絹フィブロインおよび絹セリシンを主成分とする創傷被覆材並びにその製造方法  <b>(57) Abstract</b> Novel wound covering material which has bio-compatibility, flexibility and resistance to infection, namely, the characteristics essentially required of wound covering material, is excellent particularly in the flexibility and water absorption properties, promotes smooth cure for defects in the skin and does not cause peeling of the skin under regeneration when detached from the skin. This material is in the form of a noncrystalline film with a degree of crystallization of less than 10 % or a powdery form each containing fibroin and sericin as the main components. It is appropriate to add remedies for wounds to the above covering material.		

(57)要約

本発明の目的は、創傷被覆材として必要な基本的性質である生体適合性、柔軟性、防感染性を有し、特に、優れた柔軟性と吸水性とを併せ持ち、欠損皮膚を円滑に促進させ、かつ、皮膚から剥離する際に再生しつつある皮膚を剥がすことがない新規な創傷被覆材を提供することである。

そして、本発明は、フィブロインおよびセリシンを主成分とする結晶化度が10%未満の非結晶性フィルムからなる創傷被覆材や粉末状創傷被覆材であり、それらの製造方法である。

創傷被覆材や粉末状創傷被覆材に創傷治癒剤を含有せしめすると好適である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SI	スロベニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロバキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SN	シエラレオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SV	サルバドル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ベトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

## 明 細 書

絹フィブロインおよび絹セリシンを主成分とする創傷被覆材並びにその製造方法

### 技術分野

本発明は創部、火傷部等の皮膚欠損部を被覆し、その治癒を促進する創傷被覆材とその製造法に関する。

### 背景技術

一般に、皮膚欠損部の治癒に用いる創傷被覆材には、

- 1) 皮膚との適合性がよく、皮膚に刺激を与えない。
- 2) 皮膚の動きに従って自在に伸縮できる程度の柔軟性がある。
- 3) 感染を防止できる。

等の諸性質・機能が要求されている。

これらの性質・機能を有する創傷被覆材として、これまでに豚皮、キチン、コラーゲン等の生体素材やその他の多孔質素材からなる創傷被覆材が開発されている。

そして、創傷、火傷等により皮膚が欠損した場合は、応急的にその創傷被覆材で欠損部を覆い、治療の進行過程で条件が整った時点で、臀部等の他の部分の皮膚を欠損部に移植するという治療方法が取られてきた。

しかし、このような創傷被覆材を用いた場合、欠損部を治療するたびに、創傷被覆材を剥がす必要がある。

そのため剥がす都度、被覆材の下に形成しつつある新しい皮膚を壊してしまうという欠点がある。

更に、被覆材が皮膚欠損部の動きに追従して柔軟に変形できにくいために痛みをともなうことがあって柔軟性にも問題がある。

特に多孔質の創傷被覆材では柔軟性のほかに感染防止性の点でも問題である。

従来、蛋白質繊維由来の医療材料としては、絹が生体適合性のよい手術用の糸として古くから使用されている。

また蛋白質繊維由来の成分からなる膜として、結晶質を含む水不溶性のフィブロインからなる透過膜（特開昭 6 3 - 2 4 6 1 6 9 号公報、特開平 1 - 1 1 8 5 4 5 号公報）が知られている。

特に特開平 1 - 1 1 8 5 4 5 号公報に記載の水不溶性のフィブロイン膜は、優れた水蒸気透過性を示し、透明性および機械的強度に優れており、人体に対する親和性も良いので人工皮膚、かつら、発汗用衣料等の用途に用いられている。

また、特開平 2 - 2 3 3 1 2 8 号公報には、フィブロインとセリシンとから調製された結晶質を含む水不溶性の膜は、優れた酸素透過性を示し、透明性および機械的強度に優れており、生体適合性に優れ人体に対して高い安全性を有するのでコンタクトレンズ、人工皮膚、血液バック等に用いることが記載されている。

更にまた、特開昭 5 6 - 4 0 1 5 6 号公報には、フィブロインにエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、グリセリン等の水溶性化合物を配合することにより、皮膚保護剤として必要な適度の吸水性と水蒸気透過性を有し、柔軟性のある多孔性膜を得ることが記載されている。

これらの結晶質を含む水不溶性のフィブロインを含む透過膜は、機械的強度を確保するために結晶化度を少なくとも 1 0 % 以上、好ましくは 1 5 % 以上にする必要があり、またその水分含有率は 1 0

～60重量％程度であり、特にフィブロインに水溶性化合物を配合してなる前述の特開昭56-40156号公報の多孔性膜の場合には結晶化度を20％以上にする必要があると説明されている。

ところで、機械的強度を担保し、水不溶性とするために10％以上の結晶化度とした従来のフィブロインを含む透過膜は、人工皮膚等として使用することができる。

しかし、皮膚欠損部の治癒に用いる創傷被覆材としての用途には柔軟性と吸水性が不十分であり、さらに多孔性膜の場合には感染防止の点でも問題があり、その透過膜自体を創傷被覆材としての用途に適用することまで意図するものではない。

#### 発明の開示

本発明は、上記のような問題点を解決することを意図したものである。

すなわち、本発明は、創傷被覆材として必要な基本的性質である生体適合性、防感染性を有し、更に、優れた柔軟性と吸水性とを併せ持ち、欠損皮膚を円滑に促進させ、かつ、皮膚から剝離する際に再生しつつある皮膚を剥がすことがない新規な創傷被覆材及びその製造方法を提供することを目的とする。

本発明者は、フィブロインを主成分とする非結晶性フィルムが、創傷被覆材として優れたものであることを見出した。

そして先に出願した（特願平8-28559号）が、その後、さらに鋭意研究を重ねた結果、吸水性が大きく、しかもフィブロインに対してバインダー的機能を有するセリシンをフィブロインと併用することにより、特に柔軟性と吸水性に優れた結晶化度が10％未満の非結晶性フィルムが創傷被覆材として極めて優れた性質を有す

ることも見出した。

そしてこれらの知見により本発明を完成するに至った。

本発明は、a)フィブロインおよびセリシンを主成分とする結晶化度が10%未満の非結晶性フィルムからなる創傷被覆材、およびb)フィブロインおよびセリシンを主成分とする粉末状創傷被覆材であり、それらの製造方法である。

創傷部の治癒効果を更に高めるために、上記創傷被覆材に対して下記のような治癒治癒剤が添加される。

消毒剤（除菌や洗浄のためのもの添加剤）、例えば、ヨウ素、ヨウ化カリウム、ポビドンヨード、アクリノール、過酸化水素、イソプロピルメチルフェノール、塩化ベルザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン等が添加される。

また、治療促進剤（傷口の治療を速めるための添加剤）、例えば、アラントイン、塩酸ジブカイン、マレイン酸クロルフェニラミン等の中から少なくとも一つ以上選択して添加することが行われる。

更にまた、血管収縮剤、例えば、塩酸ナファゾリン等を添加することも行われる。

更にまた、収斂剤、例えば、酸化亜鉛等を添加することも行われる。

更にまた、瘡皮化剤、例えば、ほう酸等を添加することも行われる。

これらの添加剤は、一つ以上選択的に組み合わせて使用することができる。

また、これらの創傷被覆材に対する創傷治癒剤の添加量は、創傷被覆材の本来の性能を失わない観点から、30重量%以下とすることが好ましく、0.5～20%がより好ましい。

更に好ましくは、1～15重量%がである。

30重量%より大きいと創傷被覆材が硬くて脆くなる。

a)の非結晶性フィルムからなる創傷被覆材は、フィブロイン0～99重量%およびセリシン1～100重量%からなり、密度が $1.1 \sim 1.4 \text{ g/cm}^3$ （トルエンと四塩化炭素を使った密度勾配管法による測定）、厚さ $10 \sim 130 \mu\text{m}$ のフィルムであって、このフィルムを室温の水中に1時間浸漬した時の吸水率が100%以上で、水可溶性部分を10%以上含有し、緻密で非多孔質の結晶化度10%未満の非結晶性フィルムからなる創傷被覆材であり、b)の粉末状創傷被覆材は、上記a)の非結晶性フィルムを粉砕し粉末化して得られる。

上記密度は、 $1.36 \text{ g/cm}^3 \sim 1.38 \text{ g/cm}^3$ がより好ましい。

密度が $1.1 \text{ g/cm}^3$ より小さいと気泡が入って多孔質のものとなり易く、また密度が $1.4 \text{ g/cm}^3$ より大きいと結晶化度が大きくなり過ぎる。

更にまたフィルムの厚さが $10 \mu\text{m}$ 以下では裂けやすく、 $130 \mu\text{m}$ 程度以上では結晶化度が大きくなり過ぎる。

本発明の創傷被覆材は、基本的には絹糸虫類が吐糸した蛋白質繊維由来のフィブロインおよびセリシンを含有する原料を、蛋白質繊維を溶解するための中性塩の存在下に水性溶媒に溶解し、脱塩した後、フィブロインおよびセリシンを含む水性溶液を平滑な固体表面に流延し、乾燥させることにより製造される。

本願発明の創傷被覆材を製造するための原料としては、i)繭糸、生糸、絹織物、絹糸（フィブロイン繊維）またはそれら未精練物から選ばれる原料、ii)繭糸、生糸、絹織物、絹糸またはそれら未精練物からそれぞれ別個に分離調製したフィブロインもしくはセリシ

ン、iii)繭糸、生糸、絹織物、絹糸またはそれら未精練物から選ばれる原料に、別個に分離調製したフィブロインもしくはセリシンを混合して得た原料、並びにiv) セリシンおよびフィブロインを含有する繊維、粉末、フィルム等の使用済製品等、家蚕および野蚕等の絹糸虫類が吐糸する蛋白繊維物質すべてが対象となる。

本願発明の創傷被覆材は、上記の原料を、中性塩の水性溶液に溶解した後、この溶解液から不溶物を濾過あるいは遠心分離法により除去してフィブロインおよびセリシンを含有する水性溶液を調製し、次いで該水性溶液中の中性塩を透析により脱塩してフィブロインおよびセリシンを含有する水性溶液を調製し、該水性溶液を平滑な固体表面に流延し、乾燥させることにより製造されることを特徴とする。

本願発明の創傷被覆材は、フィブロインを溶解した水性溶液とセリシンを溶解した水性溶液とを混合し、脱塩、乾燥等の工程を経て製造することもできる。

本願発明の創傷被覆材は、フィブロインを溶解した水性溶液とセリシンを溶解した水性溶液とを混合して得た溶液に、セリシンおよびフィブロインを含有する繊維、粉末、フィルム等を添加し、さらに中性塩を添加してこれら繊維、粉末、フィルム等を溶解させ、さらに水性溶液中の中性塩を透析により脱塩し、次いで水性溶液から不溶物を濾過あるいは遠心分離法により除去した後、該水性溶液を平滑な固体表面に流延し、乾燥させることにより製造することもできる。

繭糸、生糸、絹織物、絹糸等の原料の溶解剤である上記中性塩としては、例えば塩化カルシウム、銅エチレンジアミン、チオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸リチウム、臭化リチウム、硝酸マグネ



シウム等の中性塩が挙げられる。

繭糸、生糸、絹織物、絹糸等の原料を中性塩溶液に溶解する工程では、中性塩にメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール等のアルコールを添加し、9-4℃以下の温度で攪拌することにより溶解を促進することができる。

本願発明のフィブロインおよびセリシンを主成分とする非結晶性フィルムからなる創傷被覆材は、従来のフィブロインとセリシンとからなる結晶性の透過膜のように、製膜後に水性媒体（メタノール50：水50）で処理して積極的に結晶化させ水不溶性の膜とするものとは異なり、製膜段階での乾燥工程においても結晶化を抑え、最終的に得られるフィルムの結晶化度を10%未満とした創傷被覆材および粉末状創傷被覆材である。

そのため創傷被覆材に要求される基本的性質としての生体適合性、柔軟性、防感染性に優れているばかりか、更に創傷部を被覆した場合に被覆材が創傷部から滲出する体液を十分に吸収してより柔軟となる。

その結果、創傷部を含む皮膚の動きに対する抵抗が小さいために痛みが少なく、また、創傷部を乾燥状態に保つので、創傷の治癒進行過程で治療のために被覆材を創傷面から剥離する際に、再生してきた皮膚組織を剥ぎ取る危険がない。

特に創傷被覆材中に治癒剤等を含有させた場合には、完全治癒に至るまで被覆材を取り替える必要がない。

その結果、治癒するまで被覆材が創傷面に密着して保護するため、外部からの感染の危険性も少ないなど、創傷被覆材として極めて優れた特性を有するものである。

本願発明の創傷被覆材は、上記出発原料を用いて、例えば、以下

に示されるような I ～ III の製造法により製造される。

I. フィブロインとセリシンの両成分を含有する材料を原料とする製造法；

この方法は、絹糸虫類が吐糸した蛋白質繊維由来のフィブロインとセリシンとを含有する家蚕繭、野蚕繭等から得られる繭糸、生糸、絹織物、絹糸またはそれら未精練物から選ばれる原料、または該原料に絹糸虫類が吐糸した蛋白質繊維由来のフィブロインもしくはセリシンを混合して得た原料を、中性塩の水溶液に溶解した後、水性溶液中の中性塩を透析により脱塩してフィブロインおよびセリシンを含有する水性溶液を調製し、この水性溶液から不溶物を濾過あるいは遠心分離法により除去し、しかる後この水性溶液を平滑な固体表面に流延し、乾燥させることを特徴とするフィブロインおよびセリシンを含有する非結晶性フィルムからなる創傷被覆材を製造する方法である。

上記絹糸虫類が吐糸した蛋白質繊維由来のフィブロインもしくはセリシンとは次の如くである。

すなわち、フィブロインは、繭糸、生糸、絹織物、絹糸等を重炭酸ソーダ、炭酸ソーダや苛性ソーダ等のアルカリ性水溶液で煮沸、水洗して得られる物を云い、セリシンは繭糸、生糸、絹織物、絹糸等の未精練物や未完全精練物を、水やアルカリ性水溶液で煮沸し、煮沸した溶液を乾燥固化して得られる物を云う。

この方法における出発原料は、これらのフィブロインおよびセリシンと繭糸、生糸、絹織物、絹糸もしくはそれらの未精練物とを固体の状態で混合した物を用いる。

この製造法は、次の a) ～ c) の工程からなる。

a) 上記出発原料を、溶解剤としての塩化カルシウム、銅エチレ

ンジアミン、チオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸リチウム、臭化リチウム、硝酸マグネシウム等の中性塩の水性溶液に溶解する工程；

上記水性溶液としてメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール等のアルコールを用いると、繭糸、生糸、絹織物等の溶解性を増し、溶解温度を下げることができる。

溶解温度は94℃以下、望ましくは85℃程度で行うとよい。

b) 上記a)工程で得られる溶解液から繭糸、生糸、絹織物、絹糸等の未溶解物や脱皮殻材等の不溶解物を濾過や遠心分離機により必要に応じて除去し、フィブロインとセリシンの混合溶解液を得る工程；

c) 上記b)工程で得られる溶解液に含まれる中性塩やアルコール等の分子量約5,000以下の低分子物を、透析膜や透析装置を用いて除去して、フィブロインとセリシンの混合水性溶液を得る工程；

d) フィブロインとセリシンの混合水性溶液中の沈殿物を濾過や遠心分離等の方法で除去して精製する工程；

e) 精製されたフィブロインとセリシンの混合水性溶液を水平面上に薄く広げたり、ロール面に薄く付着させて薄層を作り、この薄層から各種方法で水分を除去し乾燥させてフィルムを得る工程；

水分の除去・乾燥手段としては、100℃以下の温度での加熱乾燥、室温での湿度調整による乾燥、送風乾燥、-4~-5℃の過冷却下での乾燥、減圧乾燥等の各種方法を採用することができる。

この乾燥工程においては、乾燥条件を調整して最終的に得られるフィルムの結晶化度が10%を越えないようにすることが必要である。

特に水分の除去が進み薄層中の水分含有率が次第に低くなり、水分含有率が約 100 % 以下の段階では短時間で乾燥を完了することが肝要である。

つまり、乾燥時間を長くすると、非結晶ハローの回折のほかに約 4 Å に相当する付近に結晶性の回折が僅かに現れる。

これより乾燥時間を長くなると、さらに結晶化が進み最終的に結晶化度が 10 % 以上となってしまう。

このような工程を経てフィブロインとセリシンの混合した結晶化度が 10 % 未満のフィルムが作成され、創傷被覆材として用いられる。

II. フィブロインとセリシンを別個に調製し、次いで両物質の混合液からフィルムを製造する方法；

この方法は、別個に調製したフィブロインおよびセリシンを各別に水性媒体に溶解し、次いでそれぞれの水性溶液を混合して得られる混合溶液を用いてフィルムを製造する方法であり、その際、混合液を作る工程は、溶液の状態であればどの時点でもよい。

例えば、フィブロイン、セリシンが溶解剤としての中性塩を含んだ時点で行ってもよい。

フィブロイン、セリシンがそれぞれ中性塩を透析により除去した水性溶液の時点でもよい。

また、一方のフィブロインあるいはセリシンが溶解剤を含んだ時点もので、他方のフィブロインあるいはセリシンが透析による溶解剤除去した水性溶液の時点でもよい。

この方法は、次の A) ~ D) の 4 工程からなる。

A) フィブロイン水性溶液の調製工程；

f) 家蚕繭、野蚕繭等から得られる繭糸、生糸、絹織物等の蛋白

繊維を精練してセリシンを除去し、フィブロインからなる内層のみを取得する。

絹糸は約 97% 以上がフィブロインであり、フィブロイン以外としては、主にワックス、その他にタンニン、セリシン、ごみ等が僅かに含まれている。

フィブロインは粉末状でもフィルム状でもよい。

g) 精練後のフィブロインを中性塩の水性溶液に溶解する。

h) 透析によりフィブロイン水性溶液から中性塩を除去し、さらに沈殿物を除いて、フィブロイン水性溶液を作る。

B) セリシン水溶液の調製工程；

i) 家蚕繭、野蚕繭等から得られる繭糸、生糸、絹織物等の蛋白繊維の外層に固体状態で付着しているセリシンを液体で回収するため、水を用いてセリシン水溶液、および酸やアルカリ等のセリシン溶解剤を用いてセリシン水溶液（酸やアルカリの含まれたセリシン溶液酸）を回収する。

j) 透析により酸やアルカリ等の低分子物を除去し、さらに沈殿物を除いてセリシン水溶液を作る。

このセリシン水溶液から水を除去した物は約 90% 以上がセリシンで、セリシン以外には、主にワックス、その他にタンニン、ゴミ等が含まれている。

C) フィブロインとセリシンの混合液を調製する工程；

k) 上記 A) のフィブロインと上記 B) のセリシンの混合はそれぞれの時点のものを混合してもよい。

混合液にフィブロインまたは、セリシンの溶解剤が含まれていれば、透析によって除き、フィブロインとセリシン混合水性溶液を作る。

D) フィブロインとセリシンの混合フィルムを作成する工程；

1) フィブロインとセリシンの混合水溶液を薄層に広げ、水分を除去し乾燥させることにより、フィルム状の創傷被覆材を得る。

以上の工程において、未溶解物（ワックス、タンニン、ゴミ等）の除去は創傷被覆材の製造工程で、フィブロインとセリシンの混合水溶液を薄層に広げるまでに、必要に応じてどの時点で行ってもよいが混合水性溶液の時点では未溶解物の除去は必要である。

フィブロインとセリシンの含有率調整の一方法として、フィブロインあるいはセリシンの水溶液を製造する工程で、セリシンあるいはフィブロインの繊維、粉末およびフィルムを混入することによっても、フィブロインとセリシンの混合した非結晶性フィルムを得ることができる。

フィブロインまたはセリシン溶液に混入するセリシンまたはフィブロイン粉末やフィルムは、先述のA) フィブロイン水性溶液の調製工程およびB) セリシン水溶液の調製工程により得られたフィブロインまたはセリシン水溶液を、凍結乾燥、水平板上で乾燥、噴霧乾燥等の諸方法で乾燥し、これを機械的に粉碎することにより得ることができる。

また、本発明に関する創傷被覆材には被覆材の機能（特に吸水性）を変えるため、製造工程でフィブロインとセリシンの割合を変えることで各種の皮膚欠損部に対応した創傷被覆材を作ることができる。

本発明の創傷被覆材の製造工程では、被覆材の治療を効果的にするための各種各種薬剤（先述した、消毒剤、治療促進剤、血管収縮剤、収斂剤、瘡皮化剤等）を添加しておくことが好ましい。

これにより、各種の皮膚欠部の積極的な治癒に用いることができ

る。

創傷被覆材に各種薬剤を添加する場合は、上記 I 及び II のフィブロインとセリシン混合フィルム製造工程中に混ぜることができる。

具体的には、先述の a) から 1) のいずれの工程で添加してもよいが、フィブロインとセリシンの混合水性溶液の状態の時に添加することが好ましい。

このように、各種薬剤等の添加によっても、フィブロインとセリシン部分の結晶化度は 10 % 未満とすることが重要である。

なお、創傷被覆材の吸水性、伸縮性、強度性の機能を変えるためには、上記各種薬剤の他にポリアミノ酸等の合成高分子や、羊毛、キチン・キトサン、セルロース等の天然由来の各種物質を繊維、粉末、溶液の状態に適宜量添加することも可能である。

天然由来のために創傷被覆材に対して馴染み易い。

### III. 粉末状の皮膚欠損部被覆材の製造法；

粉末状の皮膚欠損部被覆材は、上記のようにして作成したフィルムを機械的に粉砕することにより作成することができる。

粉末の粒度は、好ましくは  $2\ \mu\text{m}$  ~  $200\ \mu\text{m}$  程度であり、より好ましくは、 $5 \sim 20\ \mu\text{m}$  である。

$2\ \mu\text{m}$  より小さいと散逸し易く、また  $200\ \mu\text{m}$  より大きいと、フィルムの厚さを厚くする必要から結晶化度が 10 % 未満に抑えにくい。

良好な粉砕を行うためには、フィルムの水分含有率は約 20 % 以下、できれば 8 % 以下としておくことが望ましい。

粉末は製造方法によって見かけの比重が異なる。

例えば、フィルムを粉砕して製造した粉末は蛋白質水溶液を凍結乾燥して製造した粉末（多孔質となるため）等より見かけの比重が

大きい。

本願発明の創傷被覆材は、創傷被覆材に要求される基本的性質としての生体適合性、柔軟性、防感染性に極めて優れているものである。

さらに創傷部を被覆した場合に被覆材が創傷部から滲出する体液を十分に吸収してより柔軟になり、その結果、創傷部を含む皮膚の動きに対する抵抗が小さいために痛みが少ない。

また創傷部を乾燥状態に保つので、創傷の治癒進行過程で治療のために被覆材を創傷面から剝離する際に、再生してきた皮膚組織を再び剥ぎ取る危険がない。

特に創傷被覆材中に治癒剤等を含有させた場合には、完全治癒に至るまで被覆材を取替える必要がないから、創傷の完全治癒に至るまで被覆材が創傷面に密着して保護し外部からの感染の危険性も少ない。

このように創傷被覆材として極めて優れた特性を有するものである。

発明を実施するための最良の形態

〔実施例 1〕

この実施例は、創傷被覆材がフィブロインとセリシンの比率によりその物性がどのように変化するかを示す具体例である。

ここでは、原料として生糸を用いて、生糸からセリシンを除去する量を変えることによって、フィブロインとセリシンの比率の異なる各種創傷被覆材を作成した。

因みに、生糸はフィブロインとセリシンから成り、セリシン含有量は蚕品種によって異なるが、一般に、生糸全体の 23% ± 2% 程



度である。

まず、生糸を熱水中で数分間洗浄した後に、0.1%炭酸ソーダ水溶液中で煮沸する時間を変え、生糸からのセリシン除去程度を変化させる。

生糸のセリシン量は熱水洗浄後の生糸0.1%炭酸ソーダ水溶液で60分、2回煮沸し、その練減りが22.3%となったことで、この生糸のセリシン量を22.3%とし、この値を基準に各原料のセリシン量を算出した。

溶解液は、塩化カルシウム：エチルアルコール：水＝1：2：8（モル比）となるように、エチルアルコールと水からなる水性媒体に塩化カルシウムを添加、溶解すると溶解液の温度は約85℃程度まで上昇する。

そこに生糸を入れて攪拌し生糸を溶解させる。

溶解液1000gに対し原料50gを溶解するのに数時間以内の経過を要するが、原料繊維度が小さいものを使用し、また予め適宜の長さに短く切断しておくことで溶解時間を短縮することができ、またヒーター等により積極的に加熱して温度を94℃以下に維持することにより、更に溶解時間を短縮することができる。数10分程度であれば95℃以上となってもかまわない。

次に、溶解液を透析膜で形成した袋に入れ、その袋を純水中に入れることにより、フィブロインとセリシン溶解液中の塩化カルシウムやエチルアルコールのような低分子物を純水中に排出する。

透析は数時間毎に純水を交換して行う。

このような透析を10～20回程度繰り返すか、あるいは連続的に純水を透析膜外に流すことにより、低分子物はほぼ完全に溶解液から除去されたフィブロインとセリシンの混合水溶液となる。

フィブロインとセリシンからなる水性溶液の濃度が1～2%以上になると、水溶液中に沈殿物が多くなるので、濾過または遠心分離機で沈殿物や未溶解物を除き、フィブロインとセリシンが完全に溶解した水溶液とする。

このようにして得られたフィブロインとセリシンの平均分子量はいずれも5万以上である。

この時点で創傷被覆材の素材機能を改良するための添加剤を配合する。

このようにして作成された水性溶液を湿度調整した室内で、アクリル樹脂の平板上に均等に広げ、室温における相対湿度60%RH±20%RHで送風して乾燥し、非結晶性フィルム(A-1～A-4)を得た。

ここで、乾燥の速度を適宜選択することにより、結晶化度を変えることができる。

また、前述した透析後の混合水溶液の濃度を適宜選択することによって、フィルムの厚さを変えることができる。

なお、平板の材質として、上記アクリル樹脂の他にポリエチレン、アクリル樹脂、ウレタン樹脂、塩化ビニル樹脂、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリアミド等のプラスチック、ガラス、金属等が採用されるが、ポリエチレンは、フィルムに対する離型性が良いことが分かっている。

また別個に、比較例として、従来技術の上記特開平2-233128号公報に記載の酸素透過膜に対応するフィルム(B)(製膜後に、さらにメチルアルコール50%水溶液に30～60分間処理し、乾燥したもの)を作成した。

これらのフィルムを室温の水に1時間浸漬したときの、吸水率〔

吸収した水の重量／絶乾状態のフィルムの重量×100（％）〕、水中に流亡（溶出）した重量の元の重量に対する割合（流亡率％）、水中でフィルムを引張った時の初期弾性率（ヤング率）および切断時の強度と伸びを測定した。

結晶化度の測定は、各フィルムのX線（Cu K $\alpha$ 線）干渉強度曲線の反射角 $2\theta = 5 \sim 40^\circ$ における面積から次ぎのようにして求めた。

(1) X線干渉強度は結晶部分の干渉強度と非結晶部分の干渉強度との和とする。(2) フィルムの干渉強度曲線から非結晶フィルムの干渉強度曲線を引いた残りは フィルムの結晶部分の干渉強度曲線とする。

(3) 非結晶フィルムの干渉強度曲線は、X線回折写真が非結晶ハローのみを示し、100％水溶性のフィルムのものを用いる。

(4) 結晶化度は、（結晶干渉強度曲線の面積）／（結晶干渉強度曲線の面積＋非結晶干渉強度曲線の面積）×100（％）として計算する。その物性値を表1に示す。

これらのフィルム（A-1～A-4）及びフィルムB（厚さ40 $\mu\text{m}$ 又は50 $\mu\text{m}$ ）の密度は、1.1～1.4 g/cm<sup>3</sup>の範囲であった。

表 1

	セリン含有率 (%)	厚さ ( $\mu\text{m}$ )	吸収率 (%)	流亡率 (%)	ヤング率 ( $\text{g}/\text{mm}^2$ )	切断強度 ( $\text{g}/\text{mm}^2$ )	切断伸び率 (%)	結晶化度 (%)	密度 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )
A-1	1.7	40	$\infty$	100	—	—	—	0	1.361
A-2	12.2	40	906	68	—	—	—	1	1.363
A-3	22.3	50	603	58	140	55	238	4	1.366
A-4	22.3	80	195	17	450	197	251	9	1.368
B	22.3	50	49	2	8,900	1,050	382	27	1.371

表 1 から明らかなように、本発明のフィルム（A-1～A-4）は吸水率が非常に大きく、ヤング率は極端に小さいことから明らかなように B のフィルムより水分を吸収した状態での柔軟性が極めて高いことが分かる。

フィルム（B）は、アルコールで積極的に結晶化してあるため、吸水率は 50 % 程度以下であり、水中流亡率は非常に小さく、ほとんど水溶性を示さない。

また、製膜工程で水分含有率が約 100 % 以下となった後に数時間以上かけて乾燥した場合、X 線回析から結晶性の回析リングが複数確認され、明確に結晶化していることが確認された。

乾燥後にアルコール等でさらに積極的に結晶化させなくても吸水率が 80 % 程度以下であり、水中流亡率も 7 % 程度以下であったためフィルムは固く、柔軟性が少なく、創傷被覆材としては不適であった。

#### 〔実施例 2〕

本発明の創傷被覆材の製造方法において、フィブロインとセリシンの割合を広範囲に変えた場合の例について説明する。

フィブロインは生糸を 0.1 % 炭酸ソーダ水溶液中で 1 時間煮沸後、水洗、乾燥して得た。

セリシンは生糸を 6 時間 98～100℃の熱水中で煮沸、攪拌して抽出し、これを乾燥して得た。

得られたフィブロインおよびセリシンを種々の割合で混合し、塩化カルシウム－エチルアルコール－水の溶液に溶解し、以下、実施例 1 と同様にしてフィルム（A-5～A-11）を作成した。

これらのフィルム（厚さ約 50  $\mu\text{m}$ ）の密度は 1.1～1.4  $\text{g}/\text{cm}^3$  の範囲であった。

その物性値を表 2 に示す。

表 2

	シリコン含有率 (%)	厚さ ( $\mu\text{m}$ )	吸収率 (%)	流亡率 (%)	イング率 ( $\text{g}/\text{mm}^2$ )	切断強度 ( $\text{g}/\text{mm}^2$ )	切断伸び率 (%)	結晶化度 (%)	密度 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )
A-5	4.3	50	$\infty$	100	—	—	—	0	1.362
A-6	25.0	50	550	53	160	76	221	5	1.369
A-7	41.7	50	378	41	85	22	183	7	1.371
A-8	58.3	50	302	35	37	15	12	7	1.372
A-9	71.2	50	288	31	10	7	5	8	1.377
A-10	86.3	50	265	28	—	—	—	8	1.378
A-11	100.0	50	244	24	—	—	—	9	1.382

表 1 及び表 2 から明らかなように、これらのフィルムはセリシンの含有率が多くなるほど乾燥に時間がかかるため、結晶性部分が少しずつ多くなり吸水率は小さくなる。

しかし、セリシンが 100 % の場合でも、非結晶性部分の吸水性が大きいため吸水率が 244 % を示しており、創傷被覆材としての機能を有することが認められる。

このような創傷被覆材としての条件を満たしたフィルムの機能性を調べるため、マウスの皮膚を真皮まで剥離し、そこにフィルムを被覆して経過を見ると、特に浮腫の進行を抑え、治癒効果のあることが分かった。

この理由は、フィルムが高度に吸水性であるため創傷部の体液を吸収してより柔軟性な膜を形成し、この形成された柔軟性な膜が、創傷面を密着して覆うことにより体液や体蛋白質の余分な流失を防ぐと共に、皮膚の動きに追従して柔軟に変形して創傷部に刺激を与えないこと、また体液や体蛋白質に含まれている皮膚細胞増殖物質が創傷面に保持されることなどにより、皮膚の再生がスムーズに進行することによるものである。

本発明者等は、マウスを用いて更に実施例を試みた。

#### 〔実施例 3〕

この実施例は、マウスを用いて創傷被覆材の効果をより詳しく調べたものである。

使用した創傷被覆材は、前記〔実施例 1 と及び実施例 2〕におけるフィルム（A-1、A-3、A-6、A-9、A-11）を用いた。

また、比較例として従来の技術によるフィルム B、及び前記〔実施例 1 と及び実施例 2〕と同様のフィルム作成工程を経て造られた

フィルム（A-12とA-13）を用いた。

ここで、フィルム（A-12、A-13）は、乾燥速度を遅くすることにより結晶化度を上げたものであり、その物性値については表3に示す。

表 3

	剝離含有率 (%)	厚さ ( $\mu\text{m}$ )	吸収率 (%)	流亡率 (%)	粘度率 ( $\text{g}/\text{mm}^2$ )	切断強度 ( $\text{g}/\text{mm}^2$ )	切断伸び率 (%)	結晶化度 (%)	密度 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )
A-12	2.1	50	65	5	1.570	3.71	285	12	1.370
A-13	18.5	50	56	7	2.380	4.35	303	13	1.372

まず、マウスの体毛を刈り取り、約  $1\text{ cm}^2$  の大きさに表皮を含め真皮まで剥離し、この創傷部を薬液（ポビドンヨード7%液）で消毒後、上記の被覆材で創傷部を被覆した。

次に、被覆後の日数と創傷部の組織を肉眼観察した。

その結果を表4に示す。



表 4

受傷後 の日数	組織像	創傷被覆材							
		A-1	A-3	A-6	A-9	A-11	A-12	A-13	B
7 日	炎症部の 滲出液の程度	---	---	---	-	-	+	+	++
	表皮の 再生状態	+	+	+	-	-	---	---	---
14 日	炎症部の 滲出液の程度	---	---	---	---	---	+	+	+
	表皮の 再生状態	++	++	++	+	+	-	---	---
21 日	炎症部の 滲出液の程度	---	---	---	---	---	---	---	---
	表皮の 再生状態	++ +	++ +	++ +	++	++	+	+	+

--- : 無し, - : ほとんど無し, + : 少しある, ++ : ある  
 +++ : 非常にある

ここで、「炎症部の滲出液の程度」は、――（無し）が治癒の度合いが良いことを示し、また「表皮の再生状態」は+++（非常にある）が治癒度の高いことを示すものである。

A-1 から A-11 までの本発明の創傷被覆材は、創傷部に密着し創傷部の滲出液をよく吸収し、さらに水分を蒸発させ皮膚組織再生を促進していることが分かった。

B、A-12、及び A-13 は、滲出液を十分に吸収できず、自然治癒に近い状態に過ぎない。

#### 〔実施例 4〕

この実施例は、マウスを用いて、創傷治癒剤（消毒剤）を含む創傷被覆材の効果をより詳しく調べたものである。

フィルム作製工程は〔実施例 1 と実施例 2〕と同じであるが、フィルム作製時の水溶液にポビドンヨード（7%液）を重量%で 10%加えてからフィルム（AP-1、AP-2、AP-3）を作製した。

尚、結果的に、各フィルムのポビドンヨードの含有量は、13重量%（乾燥重量）であった。

その物性を表 5 に示す。

表 5

創傷被覆材	ポビドン含有率 (%)	厚さ (μm)	吸収率 (%)	流亡率 (%)	ヤング率 (g/mm <sup>2</sup> )	切断強度 (g/mm <sup>2</sup> )	切断伸び率 (%)	結晶化度 (%)	密度 (g/cm <sup>3</sup> )
AP-1	1.7	40	∞	100	—	—	—	1	1.362
AP-2	12.0	40	820	61	—	—	—	2	1.364
AP-3	21.9	50	550	55	150	60	210	5	1.367

マウス試験では、マウスの体毛を刈り取り、約 1 cm<sup>2</sup>の大きさに表皮を含め真皮まで剥離し、この創傷部をフィルム（AP-1、AP-2、AP-3）の創傷被覆材で被覆した。

次に、被覆後の日数と創傷部の組織を肉眼観察した。

その結果を表 6 に示す。

表 6

受傷後の日数	組織像	創傷被覆材		
		AP-1	AP-2	AP-3
7 日	炎症部の滲出液の程度	---	---	-
	表皮の再生状態	+	+	-
14 日	炎症部の滲出液の程度	---	---	---
	表皮の再生状態	++	++	+
21 日	炎症部の滲出液の程度	---	---	---
	表皮の再生状態	+++	+++	++

--- : 無し    - : ほとんど無し    + : 少しある    ++ : ある  
+++ : 非常にある

皮膚剝離後の創傷部を〔実施例 3〕のように薬剤処理しなくても、すでにフィルムにポビドンヨード液が混入してあるため、そのまま被覆しても〔実施例 3〕と同様の創傷治癒効果があった。

〔実施例 5〕

粉末創傷被覆材について、実施例 1 ～ 4 のフィルムを粉末（粒度、約  $10\ \mu\text{m}$ ）にして同様の実験を行った。

ほぼ、フィルム状の創傷被覆材と同じ結果を得た。

但し、粉末創傷被覆材の場合は、フィルム状の創傷被覆材と異なっていて、傷口への付与量を部分的に変え得る自由度があるため、傷口の深さ等に応じた適応が可能となった。

産業上の利用可能性

本発明は、表皮における治癒、火傷、活性化、防御に使用される他、化粧品、下着、靴下等の皮膚に接触する部分に適応がされると著しい効果が期待できるものである。

## 請 求 の 範 囲

1. フィブロインおよびセリシンを主成分とする結晶化度が10%未満の非結晶性フィルムからなる創傷被覆材。

2. フィブロインおよびセリシンを主成分とする結晶化度が10%未満の非結晶性フィルムに創傷治癒剤を含有せしめたことを特徴とする創傷被覆材。

3. 創傷治癒剤として、ヨウ素、ヨウ化カリウム、ポビドンヨード、アクリノール、過酸化水素、イソプロピルメチルフェノール、塩化ベルザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン等の消毒剤を採用したことを特徴とする請求項2に記載の創傷被覆材。

4. フィブロイン0～99重量%およびセリシン1～100重量%からなり、密度が $1.1 \sim 1.4 \text{ g/cm}^3$ 、厚さ $10 \sim 130 \mu\text{m}$ のフィルムであって、このフィルムを室温の水中に1時間浸漬した時の吸水率が100%以上で、水可溶性部分を10%以上含有し、緻密で非多孔質の結晶化度10%未満の非結晶性フィルムからなる創傷被覆材。

5. 繭糸、生糸、絹織物、絹糸もしくはそれら未精練物から選ばれる原料、または該原料に別個に分離調製したフィブロインもしくはセリシンを混合した原料を、中性塩の水性溶液に溶解した後、該水性溶液中の中性塩を透析により脱塩してフィブロインおよびセリシンを含有する水性溶液を調製し、該水性溶液中に含まれる沈殿物を除去した後、平滑な固体表面に流延し、乾燥させることを特徴とするフィブロインおよびセリシンを主成分とする結晶化度が10%未満の非結晶性フィルムからなる創傷被覆材の製造方法。

6. フィブロインを溶解した水性溶液とセリシンを溶解した水性溶液とを混合し、脱塩、乾燥等の工程を経て製造することを特徴とするフィブロインおよびセリシンを主成分とする結晶化度10%未満の非結晶性フィルムからなる創傷被覆材の製造方法。

7. フィブロインを溶解した水性溶液とセリシンを溶解した水性溶液とを混合して得た溶液に、セリシンおよびフィブロインを含有する繊維、粉末、フィルム等を添加し、さらに中性塩を添加してこれら繊維、粉末、フィルム等を溶解させ、次いで水性溶液中の中性塩を透析により脱塩してフィブロインおよびセリシンを含有する水性溶液を調製し、水性溶液中の沈殿物を除去した後に該水性溶液を平滑な固体表面に流延し、乾燥させることを特徴とするフィブロインおよびセリシンを主成分とする結晶化度が10%未満の非結晶性フィルムからなる創傷被覆材の製造方法。

8. 繭糸、生糸、絹織物、絹糸もしくはそれら未精練物から選ばれる原料から別個に分離調製して得たフィブロインおよびセリシンを、中性塩の存在下に水性溶媒に溶解し、脱塩した後、フィブロインおよびセリシンを含む水性溶液を平滑な固体表面に流延し、乾燥させることを特徴とするフィブロインおよびセリシンを主成分とする結晶化度10%未満の非結晶性フィルムからなる創傷被覆材の製造方法。

9. 繭糸、生糸、絹織物等の溶解剤である中性塩として、塩化カルシウム、銅エチレンジアミン、チオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸リチウム、臭化リチウム、硝酸マグネシウム等の中性塩を用いることを特徴とする請

求項5～8に記載の創傷被覆材の製造方法。

10. 繭糸、生糸、絹織物、絹糸等を中性塩溶液に溶解する工程

で、中性塩にメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール等のアルコールを添加し、溶解することを特徴とする請求項 5 ～ 8 に記載の創傷被覆材の製造方法。

1 1. フィブロインおよびセリシンを主成分とする粉末状創傷被覆材。

1 2. フィブロイン 0 ～ 9 9 重量%およびセリシン 1 ～ 1 0 0 重量%からなる粉末状創傷被覆材。

1 3. フィブロインおよびセリシンを主成分とする粉末状創傷被覆材に創傷治癒剤を含有せしめたことからなる請求項 1 1 または請求項 1 2 に記載の粉末状創傷被覆材。

1 4. 創傷治癒剤として、ヨウ素、ヨウ化カリウム、ポビドンヨード、アクリノール、過酸化水素、イソプロピルメチルフェノール、塩化ベルザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン等の消毒剤を採用したことを特徴する請求項 1 3 に記載の粉末状創傷被覆材。

1 5. 絹糸虫類が吐糸した蛋白質繊維由来のフィブロインとセリシンとを含有する繭糸、生糸、絹織物、絹糸もしくはそれら未精練物から選ばれる原料、または該原料に別個に分離調製したフィブロインもしくはセリシンを混合した原料を、中性塩の水性溶液に溶解した後、該水性溶液中の中性塩を透析により脱塩してフィブロインおよびセリシンを含有する水性溶液を調製し、該水性溶液中に含まれる沈殿物を除去した後、平滑な固体表面に流延し、乾燥させて得たフィブロインおよびセリシンを主成分とする結晶化度 1 0 % 未満の非結晶性フィルムを粉末化することを特徴とするフィブロインおよびセリシンを主成分とする粉末状創傷被覆材の製造方法。

1 6. 絹糸虫類が吐糸した蛋白質繊維由来のフィブロインとセリ

シンとを含有する繭糸、生糸、絹織物、絹糸もしくはそれら未精練物から選ばれる原料から別個に分離調製したフィブロインもしくはセリシンを、中性塩の存在下に水性溶媒に溶解し、水性溶液中の中性塩を透析により脱塩してフィブロインおよびセリシンを含有する水性溶液を調製し、さらに水性溶液中の沈殿物を除去した後に該水性溶液を平滑な固体表面に流延し、乾燥させて得たフィブロインおよびセリシンを主成分とする結晶化度10%未満の非結晶性フィルムを粉末化することを特徴とするフィブロインおよびセリシンを含有する粉末状創傷被覆材を製造する方法。

17. 溶液状態のフィブロインとセリシンを混合し、脱塩、乾燥して得たフィブロインおよびセリシンを主成分とする結晶化度10%未満の非結晶性フィルムを粉末化することを特徴とするフィブロインおよびセリシンを主成分とする粉末状創傷被覆材の製造方法。

18. 溶液状態のフィブロインまたはセリシンに、セリシンまたはフィブロインの繊維、粉末、フィルム等を添加し、脱塩・乾燥工程を経て得たフィブロインおよびセリシンを主成分とする結晶化度10%未満の非結晶性フィルムを粉末化することを特徴とするフィブロインおよびセリシンを主成分とする粉末状創傷被覆材の製造方法。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02622

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>6</sup> A61L15/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> A61L15/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 56-40156, A (Kanebo, Ltd.), April 16, 1981 (16. 04. 81) (Family: none)	1-18
Y	JP, 2-34171, A (Terumo Corp.), February 5, 1990 (05. 02. 90) & EP, 403650, A & US, 5350583, A	1-18
Y	JP, 2-109570, A (Suminoe Textile Co., Ltd.), April 23, 1990 (23. 04. 90) (Family: none)	1-18
Y	JP, 2-233128, A (Director General of National Institute of Sericultural and Entomological Science Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries), September 14, 1990 (14. 09. 90) (Family: none)	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
August 6, 1998 (06. 08. 98)

Date of mailing of the international search report  
August 18, 1998 (18. 08. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. A61L15/32		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. A61L15/32		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 56-40156, A (鐘紡株式会社)、16. 4月. 1981 (16. 04. 81) (ファミリーなし)	1-18
Y	J P, 2-34171, A (テルモ株式会社)、5. 2月. 1990 (05. 02. 90) & EP, 403650, A&US, 5350583, A	1-18
Y	J P, 2-109570, A (住江織物株式会社)、23. 4月. 1990 (23. 04. 90) (ファミリーなし)	1-18
Y	J P, 2-233128, A (農林水産省蚕糸・昆虫農業技術研究所長)、14. 9月. 1990 (14. 09. 90) (ファミリーなし)	1-18
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
06. 08. 98	18 / 08 /1998	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 佐野 整 博 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 7019